

CARACTERIZACIÓN HISTOLÓGICA Y MORFOMÉTRICA DE LA HIPERPLASIA BENIGNA PROSTÁTICA EN PERSONAS MAYORES DE 45 AÑOS DE LA PROVINCIA HOLGUÍN

Autores: Dra. Adisnubia Boue Ávila, Dra. Aliuska Boue Ávila, Dra: Marcia Avila Oliva³

¹ Especialista II Grado en Medicina General Integral y I Grado en Histología, Máster en Atención Integral al niño, Profesora Auxiliar, Investigador Agregado Departamento Ciencias Básicas, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Holguín, Cuba.

² Especialista de Segundo Grado en MGI, Especialista de Primer grado en Anatomía Humana, Máster en Atención Integral al niño, Profesora Auxiliar, Investigador Agregado Departamento Ciencias Básicas, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Holguín, Cuba.

³ Especialista II Grado en Medicina General Integral y I Grado en Histología, Máster en Longevidad Satisfactoria, Profesora Auxiliar, Investigador Agregado Departamento Ciencias Básicas, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Holguín, Cuba.

e-mail: ady@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: La Hiperplasia Prostática benigna (HPB) es un trastorno típico de los ancianos como consecuencia del aumento de la edad.

Objetivo: Caracterizar la (HPB) en pacientes de la Provincia Holguín según indicadores morfométricos.

Materiales y Métodos: Estudio de serie de casos de 16 pacientes con (HPB), toma de muestra de tejido prostático hiperplásico. Se empleó morfometría y análisis estadístico de los datos.

Resultados y discusión: En la prueba de Shapiro-Wilk los valores de p son mayores que el nivel de significación no se rechaza la hipótesis nula y es normal, el Coeficiente de Variación debajo del 20%. El área nuclear de $47,2 \mu\text{m}^2$ con una desviación estándar de $10 \mu\text{m}^2$ con $p \leq 0,001$. El volumen nuclear de $1555 (\mu\text{m}^3)$ con una desviación estándar de $\pm 534 (\mu\text{m}^3)$. La media aritmética con un límite de confianza de 95%. El factor de forma

de 0.92 con una desviación estándar de 0.05. La regresión lineal entre el factor de forma nuclear y el volumen nuclear fue significativa para una $p \leq 0.01$

Conclusiones: Valores pequeños del área nuclear y discreto del volumen nuclear. El factor de forma informa sobre la morfología de la hiperplasia. Relación directa entre el volumen nuclear y el factor de forma.

Introducción: El proceso del envejecimiento está regulado por disfunciones que ocurren en diversos sistemas y desde un nivel celular. La glándula prostática un excelente ejemplo de los cambios que ocurren con el envejecimiento, pues la misma tiende a crecer con la edad. La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es un trastorno típico de los ancianos. La padece el 75% de los varones mayores de 60 años y el 90% de los mayores de 80 años. El crecimiento puede ser difuso o en forma de un nódulo benigno (adenoma); asienta en la zona de transición y tiende a comprimir la uretra provocando trastornos de micción de distinto grado y naturaleza. Con la reciente creación del Centro Oncológico en el Hospital Vladimir Lenin de Holguín y el carácter territorial de este servicio, se ha incrementado considerablemente el diagnóstico de lesiones prostáticas y con ellas las interrogantes que se derivan de las mismas.¹⁻⁴

Las enfermedades benignas prostáticas y malignas, presentan a nivel mundial una alta prevalencia en pacientes mayores de 50 años de edad, realidad de la cual Cuba y la Provincia de Holguín no se encuentran exentas a esta problemática, pues constituye la segunda causa de ingreso para intervención quirúrgica y la primera causa de consulta en los servicios de urología.^{5,6}

Al establecer los indicadores morfométricos del núcleo de las células de la Hiperplasia Benigna prostática, podemos profundizar en el diagnóstico de esta entidad, aportar una herramienta que no varíe con la subjetividad y contribuir a una mayor precisión en el diagnóstico. A partir de los antecedentes referidos y dando continuidad a las líneas de investigación ya mencionadas se define el siguiente problema científico: ¿Qué indicadores morfométricos caracterizan a la Hiperplasia Benigna Prostática en pacientes de la provincia Holguín?

Objetivos

General. Caracterizar la Hiperplasia Benigna Prostática en pacientes de la Provincia Holguín teniendo en cuenta indicadores morfométricos.

Específicos.

1. Analizar el comportamiento de los indicadores morfométricos como área nuclear, volumen nuclear, factor de forma nuclear, en la Hiperplasia Benigna Prostática.
2. Identificar la relación entre: Factor forma y volumen.

Materiales y métodos Se realizó un estudio de serie de casos de pacientes con diagnóstico positivo de Hiperplasia Prostática Benigna en edades mayores de 45 años de la provincia Holguín que fueron diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Quirúrgico "Lucia Iñiguez Landín "

El universo estuvo constituido por 16 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de Hiperplasia Prostática Benigna sin otras afecciones de la próstata asociadas y se trabajó con la totalidad del universo como muestra.

Se emplearon métodos teóricos y empíricos, dentro de los últimos, la morfometría; se realizó análisis estadístico de datos.

Se realizó la recolección de los bloques de parafina con las muestras de tejido prostático hiperplásico y del total de bloques de cada paciente se escogieron dos bloques que cumplieran con los elementos de calidad de inclusión requerida que permitieran su estudio histológico y morfométrico posterior. Se les realizó cinco láminas histológicas con tres cortes seriados de 10 micrómetros de espesor a intervalos aproximados de 500 micrómetro de profundidad, con un micrótopo vertical HistoLine modelo MR 3000 .Los cortes histológicos fueron teñidas con Hematoxilina y Eosina bajo control del PH. De cada lámina se procedió a obtener mediante la digitalización, cinco campos entre los tres cortes para un total de 105 campos, cuyas imágenes se capturaron con una cámara de video digital Moticam de 3 megapíxel acoplada al microscopio trilocular Motic modelo BA-210 con la aplicación digital Motic Image Plus 3.0 de la compañía China Motic S.A. y conectada a una computadora Dell, modelo Optiplex 7010, de la compañía Dell, mediante cable USB. Los aumentos objetivos empleados fueron de 40x y 100x.

Los indicadores morfométricos nucleares estudiados fueron: Área nuclear, Volumen nuclear, Factor de forma nuclear.

Para cumplir con la morfometría y la aleatoriedad de las mediciones, se utiliza la opción Griddel submenú Plugins de la aplicación ImageJ que permite superponer sobre la imagen digital un conjunto de herramientas .En el estudio se utilizó, una malla de cruces y el área entre los puntos fue de 50 micrómetros cuadrados. Lo que permite medir solo aquellos núcleos sobre los que coinciden las cruces de la malla a un aumento de 40X y

100X las mediciones se realizaron a un total de 5262 núcleos como se muestra en las figuras 1 y 2. (Ver Anexo I)

Procesamiento estadístico. Se utilizaron hojas de cálculo de Excel para proceder a calcular indicadores que la aplicación Imagen J no nos permite calcular. En todas las series de casos se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk con vistas a determinar que los datos obtenidos provienen de una población que cumple los parámetros de la distribución normal. Se determinaron estadígrafos descriptivos como media, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza para una $p \leq 0,05$. Se realizó la regresión lineal entre el volumen nuclear y el factor de forma de los núcleos de las células epiteliales, con su prueba de hipótesis para una $p \leq 0,05$. El editor estadístico utilizado fue el MyStat versión 12.0 del 2015 de la compañía SyStat. La triangulación de los datos obtenidos a partir de la información documental revisada, los datos primarios recopilados y la utilización de métodos adecuados de procesamiento estadístico permitió arribar a conclusiones. Los resultados se muestran en figuras y cuadros.

Análisis y discusión:

Se demuestra por diferentes autores que el análisis morfológico del núcleo, incluidos elementos morfométricos y estereológicos puede proporcionar información importante sobre la estructura y la morfología de las células y los tejidos y contribuir así a estudios diagnósticos y pronósticos de lesiones, de igual manera se conoce que los cambios en el ciclo celular o el metabolismo celular, se acompaña de cambios en la arquitectura nuclear.^{7,8}

En un corte histológico de próstata normal de nuestro estudio vista al microscopio óptico con un aumento de 2125X, se observa la típica disposición histológica como órgano macizo con un estroma fibromuscular señalado (llave amarilla), centralmente se aprecia una unidad secretora en cortes transversal donde encontramos un epitelio de doble capa de células señalados (llave azul) con citoplasma irregular con diferentes alturas de la capa externa y con núcleos de cromatina laxa redondos donde se visualizan todos sus componentes (flecha roja). Al lado de la unidad secretora en su límite se aprecia células musculares lisas (flecha negra) y a continuación un vaso sanguíneo delimitado por su endotelio (flecha verde) y la presencia de tejido conjuntivo con leucocitos no granulados como los linfocitos (flecha marrón) (figura 3) (Ver Anexo II)

Cualitativamente en el estudio encontramos que en la Hiperplasia prostática Benigna , se puede observar que hay descamación de células en la luz que se mezclan con la secreción de la glándula y existen restos celulares (llave roja), además en la zona hiperplásica del epitelio se aprecian varias capas de células (flecha negra), se muestra la irregularidad de la altura en el epitelio en la unidad secretora en la Hiperplasia prostática Benigna (flecha azul). Existe un aumento de la celularidad estromal con células gigantes extrañas y cambios degenerativos nucleares. Se observa pleomorfismo nuclear, hiperchromasia nuclear y picnosis. (Flecha amarilla) (Figura 4 Anexo II).

Teniendo en cuenta el valor que tiene la morfometría en el estudio de la Hiperplasia Prostática Benigna para mejorar su valoración y diagnóstico se utilizaron técnicas morfométricas .En esta afección uno de los procesos esenciales es la división celular en el cual está implicado el núcleo. En el estudio del núcleo de la glándula prostática se obtuvieron resultados cuantitativos.

Al realizar el resumen de los elementos estadísticos es de destacar que en la prueba de Shapiro-Wilk para cada uno de los elementos morfométricos estudiados, se obtuvo que los valores de p son mayores que el nivel de significación establecido (convencionalmente 0.05) por lo que no se rechaza la hipótesis nula y se considera que hay evidencias para concluir que la muestra proviene de una distribución normal. (Cuadro 1)(Anexo III)

En cuanto al Intervalo de Confianza los resultados mostraron valores con poca amplitud, lo que confirma una mayor precisión de la información estudiada. Se analizó además el Coeficiente de Variación en cada una de las variables de estudio que alcanzaron valores por debajo del 20% en todas excepto en el volumen lo que traduce homogeneidad en el conjunto de datos, es decir poca variación de los datos con respecto a su Media aritmética.

El comportamiento de los indicadores morfométricos como el área nuclear ha sido descrito por Cury y colaboradores⁹ que le confiere valor diagnóstico y pronóstico en muchas enfermedades tumorales. El área nuclear es una medida de extensión de una superficie, y se refiere a la medida de extensión del núcleo celular. Es una unidad bidimensional cuyo valor se obtiene a partir de una fórmula. Este indicador nos permite conocer la medida del espacio del núcleo celular en una superficie. Permite interpretar el tamaño del núcleo celular y de la célula. Emplean este indicador para comparar el estado de los núcleos en diferentes condiciones de la Hiperplasia prostática benigna e incluso en circunstancias de alteraciones funcionales de la uretra y la vejiga.

El promedio del área nuclear en las células de las glándulas prostáticas con hiperplasias estudiadas presentó el valor de $47,2 \mu\text{m}^2$ con una desviación estándar de más menos $10\mu\text{m}^2$.

En el histograma se muestra el área bajo la curva normal que ocupan los valores del área nuclear estudiada, donde se aprecia su comportamiento como distribución normal.

Este indicador mostró un comportamiento diferente en el estudio realizado por Cury y colaboradores ⁹ en núcleos de la capa basal del epitelio glandular en dos grupos de pacientes con sintomatología extrema. Al comparar la media de este estudio ($66 \pm 13,1\mu\text{m}^2$) se obtuvo una diferencia significativa con $p \leq 0,001$ resultado que puede deberse al número de mediciones (100 núcleos) realizadas por este autor así como el hecho de que se limitó exclusivamente a los núcleos de la capa basal. Gráfico 1 (Anexo IV)

En otros trabajos como el de Babinsky¹⁰, que es interpretada el área glandular aumentada como un indicador que es frecuente en enfermedades prostáticas malignas y las relaciona como un aumento del área nuclear.

Las alteraciones morfológicas en el área nuclear glandular en la HPB, probablemente están relacionados a la obstrucción ductal, debido al crecimiento de los nódulos hiperplásicos que estiran los conductos glandulares, produciendo congestión y éxtasis secretorio en el lumen glandular ¹⁰ así como la tendencia de ese contenido a formar cuerpos amiloideos

Los resultados coinciden a los obtenidos con Wang N y colaboradores ¹¹ los cuales plantean que en los pacientes con Hiperplasia, el área nuclear no sufre modificaciones a diferencia de los tumores malignos de próstata donde existe un aumento considerable de esta variable. También existió coincidencia con Di Donato¹² y colaboradores en próstatas caninas donde se evidencia que el área de los núcleos aumentó en las células neoplásicas.

Se considera que la obstrucción ductal y el éxtasis secretoria aumentarían la presión intraluminal, empujando el epitelio contra la lámina basal. Por lo tanto, ese aumento parece estar vinculado con la pérdida de la característica irregular del lumen y explica la ausencia de las proyecciones papiliformes del epitelio hacia el interior del lumen glandular en la HPB y que puede sugerir una probable modificación en la funcionalidad de estas células.¹²⁻¹⁴

Este comportamiento a criterio de la autora se corresponde con una de las formas de crecimiento del tejido hiperplásico. Esta clase de diferenciación se caracteriza por el

aumento de tamaño de un órgano o tejido, por el aumento del número de células, que implica formación y crecimiento de células nuevas.

El volumen nuclear es una magnitud métrica que se define como la extensión en tres dimensiones de una región del espacio. Es una unidad tridimensional cuyo valor se obtiene a partir de una fórmula de la que se puede interpretar que a mayor área mayor volumen nuclear.

Existen diferentes fórmulas basadas en la geometría estocástica para determinar el volumen nuclear atendiendo a la forma del núcleo en una imagen bidimensional. En nuestro estudio se asumió la fórmula de *Palkovits* para núcleos cercanos a la forma de un círculo con poca diferencia entre los diámetros mayores y menores. El valor promedio del volumen nuclear de las células epiteliales de la Hiperplasia prostática Benigna fue de $1555 \text{ } (\mu\text{m}^3)$ con una desviación estándar de $\pm 534 \text{ } (\mu\text{m}^3)$. La media aritmética se comporta dentro de un límite de confianza de 95%.

En el gráfico 2 (Anexo V) se representa un histograma de los valores del volumen nuclear en células epiteliales glandulares de la próstata hiperplásica se muestran el comportamiento característico de proceder de una distribución normal. Hallando significativas las pruebas para este tipo de distribución.

Los valores del volumen nuclear se inscriben con una curva normal, con una cola a la derecha que refleja que se pueden encontrar algunos núcleos con valores muy diferentes al valor promedio.

Se considera que estos pacientes con hiperplasia prostática presentan un incremento en el número de las células en su tejido prostático lo cual puede acompañarse de un mayor volumen nuclear.

En estudios realizados por Arenas y colaboradores¹⁵ de la evaluación morfométrica de la próstata humana se observó un aumento con el envejecimiento en el volumen nuclear, estos resultados confirman los arrojados en el estudio el cual plantea la relación directa del envejecimiento y la Hiperplasia Prostática Benigna.

El volumen nuclear y el metabolismo celular tienen estrecha relación en la hiperplasia pues las células disminuyen sus secreciones prostáticas.

El factor de forma proporciona información importante sobre la estructura y la morfología de las células, cambios en el ciclo celular, proceso de diferenciación celular, estado del metabolismo durante diferentes estados fisiológicos de la célula y contribuye a estudios diagnósticos y pronósticos.¹⁶

El factor de forma nuclear o índice de circularidad es el grado en que la forma del núcleo en un corte transversal se aproxima a un círculo perfecto. En la fórmula que se emplea para calcular este indicador se relaciona el valor del área nuclear y el valor al cuadrado del perímetro nuclear en una fracción de donde se infiere que a mayor perímetro nuclear, más se acerca el valor a uno y este valor indica un círculo perfecto. Si el valor del perímetro es bajo el resultado tiende a alejarse de uno y aproximarse a cero lo que indica incremento de la forma elongada (Gráfico 3) (Anexo VI).

El factor de forma presentó el valor promedio de 0.92 con una desviación estándar de 0.05. Al igual que los otros indicadores estudiados su distribución sigue una curva normal con tendencia izquierda, lo que sugiere la posibilidad de encontrar valores más bajos que la media.

El tamaño y la forma del núcleo están estrechamente regulados, lo que indica la importancia fisiológica de una morfología nuclear adecuada, aunque los mecanismos y funciones de la regulación del tamaño y la forma nuclear.

La correlación entre la morfología nuclear alterada y ciertos estados de enfermedad, en particular, en muchos cánceres que se diagnostican y estadifican en base a aumentos graduales en el tamaño nuclear han sido publicados en estudios y se investigan los mecanismos que regulan el tamaño y la forma del núcleo, los eventos mitóticos influyen en la morfología nuclear y el papel del tamaño y la forma nuclear en la organización subnuclear de la cromatina y la progresión del cáncer.¹⁷

Los resultados coinciden a los obtenidos con Marks¹⁸ y colaboradores donde obtuvieron una mayor variación en el valor del factor forma de las células neoplásicas en próstatas caninas.

En el estudio de Wang y colaboradores¹⁸ demostraron que el factor de forma no difirió entre las lesiones benignas y las malignas.

Al igual que lo ocurrido con el área nuclear este indicador mostró un comportamiento diferente en el estudio realizado por Cury y colaboradores⁹ en núcleos de la capa basal del epitelio glandular en dos grupos de pacientes con sintomatología extrema de Hiperplasia Prostática Benigna. Al comparar la media de este estudio (0.89 ± 0.02) con la obtenida por nosotros se obtuvo una diferencia significativa con $p \leq 0,001$ resultado que puede deberse a las mismas causas referidas en el área nuclear. No obstante, el valor obtenido por este autor sigue corroborando la condición de circularidad de estos núcleos.

La autora considera que en el caso de la Hiperplasia Prostática Benigna la forma de los núcleos de las células epiteliales de las unidades secretoras glandulares tienden a mantener su circularidad nuclear por lo que no se alejan sus resultados del valor 1 aproximándose al círculo perfecto.

La regresión lineal entre el factor de forma nuclear y el volumen nuclear de células epiteliales glandulares en la hiperplasia prostática Benigna permite inferir que a mayor volumen nuclear obtendremos valores de factor de forma cercano a 1 y por tanto la circularidad del núcleo aumenta.¹⁹⁻²⁰

El resultado de la prueba fue significativa para una $p \leq 0.01$

Un mecanismo que mantiene la regulación en los procesos de diferenciación, división y proliferación celular es la apoptosis, donde las células viejas o dañadas se autodestruyen, esto puede ocurrir durante el desarrollo de la célula y se refiere a una forma de muerte celular que está vinculada con las enfermedades y se genera por la necesidad de eliminar aquellas células que ya no son necesarias dentro del cuerpo.¹⁹⁻²⁰

Si estos procesos celulares no son equilibrados y se desestabilizan porque las células proliferen de forma incontrolada o no mueran en el momento apropiado, o ambas cosas, esto puede provocar la hiperplasia y posteriormente el cáncer, con pérdida de la estructura, cambios en ADN y en el núcleo, estos cambios se evidencia de igual manera a través de los indicadores cuantitativos para el estudio de las células y tejidos que contribuyen a la calidad del diagnóstico anatomopatológico y a favorecer el pronóstico y supervivencia de los pacientes.(Gráfico 4) (Anexo VII)

CONCLUSIONES

1. Valores pequeños del área nuclear y discreto del volumen nuclear habla a favor de un comportamiento hiperplásico de este tipo de tejido
2. El factor de forma proporciona información importante en cuanto a la morfología de las células hiperplásicas
3. Existe relación directa entre el volumen nuclear y el factor de forma, donde a mayor volumen nuclear se aprecian valores altos del factor de forma, lo que traduce que en la Hiperplasia prostática el núcleo no cambia su forma normal a pesar de estar acompañado de un discreto aumento de volumen.

Bibliografía

1. Hernández Campo PR, Castillo García I, Ferreiro Valdés TM, Marguez González Y, Ramírez Sánchez Y. Cáncer de próstata y adulto mayor: Pinar del Río, 2003-2006. Rev

- Ciencias Médicas [Internet]. 2009 Jun [citado 2019 Mar 01]; 13(2):278-289. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000200030&lng=es.
2. Lamm Wiechers L, Porias Cuéllar H. Cambios fisiológicos durante el envejecimiento del sistema reproductor masculino. RevEndNut. [Internet]. 2007 Oct-Dic [citado 2019 Mar 18]; 15(4):207-216. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2007/er074d.pdf>
 3. Douglas RL. Significado de los cambios en la próstata. RevUrol[Online]. 2015. [citado 2019 Mar 01]. 15(2). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata/significado-cambios-en-la-prostata>
 4. Crumb C P. Aparato genital masculino. En: Contran R, Kumar V, Collins T. Robbins. Patología Estructural y Funcional. 6ta ed .Madrid: McGraw-Hill; Cap.21.2006.p.1079-36.
 5. Fernández Arjona M, Pereira Sanz I. Hiperplasia benigna de próstata: una afección de elevada prevalencia en el paciente de edad avanzada. Rev. Esp. Ger. Geron. [Internet]. 2008 Enero [citado 2019 Mar 18]; 43(1): 1-66. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-hiperplasia-benigna-prostata-una-afeccion-S0211139X0871148X>
 6. Martínez Rodríguez Y, González Pla Evelyn A, Castro Morillo EM, LovioNodarse Y, Ramos Marrero O, Sánchez Hernández VC. Comportamiento sindrómico de pacientes con hiperplasia benigna de la próstata según la Medicina Tradicional China. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2017 Jun [citado 2019 Jun 03]; 39(3): 460-470. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000300005&lng=es
 7. Díaz Rojas P. Introducción a la Morfometría y la Estereología. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. 82 p. 2016. Disponible en: <http://uvs.ucm.hlg.sld.cu/mod/resource/view.php?id=3459>
 8. Matsugasumi T et al Morphometric analysis of prostate zonal anatomy using magnetic resonance imaging: impact on age-related changes in patients in Japan and the USA.BJU Int[Internet].2017 Oct [citado 2019 Feb 28]; 120(4):497-504. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220583>
 9. Cury C, Azoubel R, Batigalia F Bladder Drainage and Glandular Epithelial Morphometry of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia with Severe Symptoms Rev

- Urology. [Internet]. 2006 [citado 2019 Junio10]; 32 (2): 211-215 Disponible en:https://www.researchgate.net/publication/7131677_Bladder_drainage_and_glandular_epithe
10. Babinski MA, Chagas MA, Costa W.S, Pereira MJ. morfología y fracción del área del lumen glandular de la zona de transición en la próstata humana. Rev. chil. anat. [Internet]. 2002 [citado 2019 Abr 15]; 20(3): 255-262. Disponible en:https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071698682002000300004&lng=es
11. Wang N, Stenkivist BG, Tribukait B. Morphometry of nuclei of the normal and malignant prostate in relation to DNA ploidy. Anal Quant Cytol Histol. [Internet]. 1992 Jun [citado 2019 Feb 14]; 14(3):210-6. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1418270>
12. Di Donato G, Laufer Amorim R, Palmieri C. Nuclear morphometry in histological specimens of canine prostate cancer: Correlation with histological subtypes, Gleason score, methods of collection and survival time. E pub [Internet]. 2017 Oct [citado 2019 Abr 3]; 11(4): 212-217. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28502900>
13. Veltri RW, Miller MC, Isharwal S, Marlow C, Makarov DV, Partin AW. Prediction of Prostate-Specific Antigen Recurrence in Men with Long-term Follow-up Postprostatectomy Using Quantitative Nuclear Morphometry. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. [Internet]. 2008 [citado 2019 Feb 22]; 17(1):102–110. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/9904/40fba8005707cb0d27b8096d093a2654b0c2.pdf>
14. Veltri RW, Khan MA, Miller MC, Epstein JI, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW. Ability to predict metastasis based on pathology findings and alterations in nuclear structure of normal-appearing and cancer peripheral zone epithelium in the prostate. Clin Cancer Res. [Internet]. 2004 [citado 2019 Feb 22]; 10(10): 3465–3473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161703>
15. Arenas MI, Romo E, Royuela M, Ruiz A, Fraile B, Sánchez Chapado M, Paniagua R. Morphometric evaluation of the human prostate. Int J Androl. [Internet]. 2001 Feb [citado 2019 Feb 28]; 24(1):37-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168649>
16. Díaz Rojas P. Introducción a la Morfometría y la Estereología. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. 82 p. 2016. Disponible en: <http://uvs.ucm.hlg.sld.cu/mod/resource/view.php?id=3459>

17. Broseta Rico E. Urología Práctica. España Elsevier .2017
18. Marks LS, Treiger B, Dorey FJ, Fu YS, de KernionJB. Morphometry of the prostate: I. Distribution of tissue components in hyperplastic glands. Rev Urology. [Internet]. 1994 Oct [citado 2019 Feb 10];44(4):486-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524234>
19. Ventura JM. Hiperplasia Benigna Prostática. Rev Acad Ed [Internet]. 2010 [citado 2019 Mar 21]; 3 (6) 26-29. Disponible en: https://www.academia.edu/37500654/HIPERPLASIA_BENIGNA_DE_PR%C3%93STAT A_DEFINICI%C3%93N
20. Bushman W. Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. [Internet] 2009 Nov [citado 2019 Abril 23];36(4):403-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1994204>

Anexo I

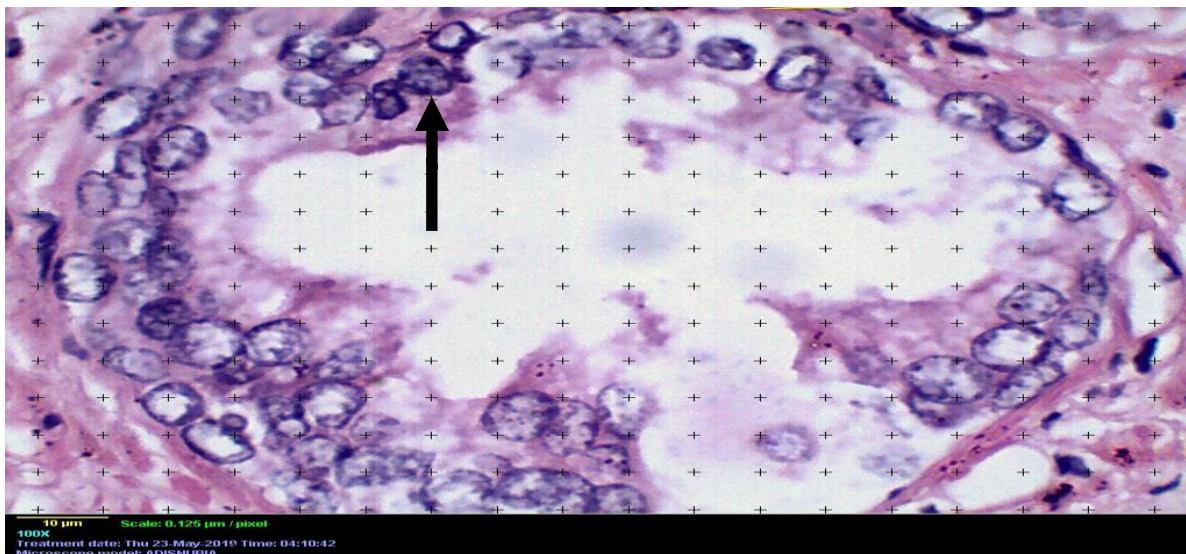
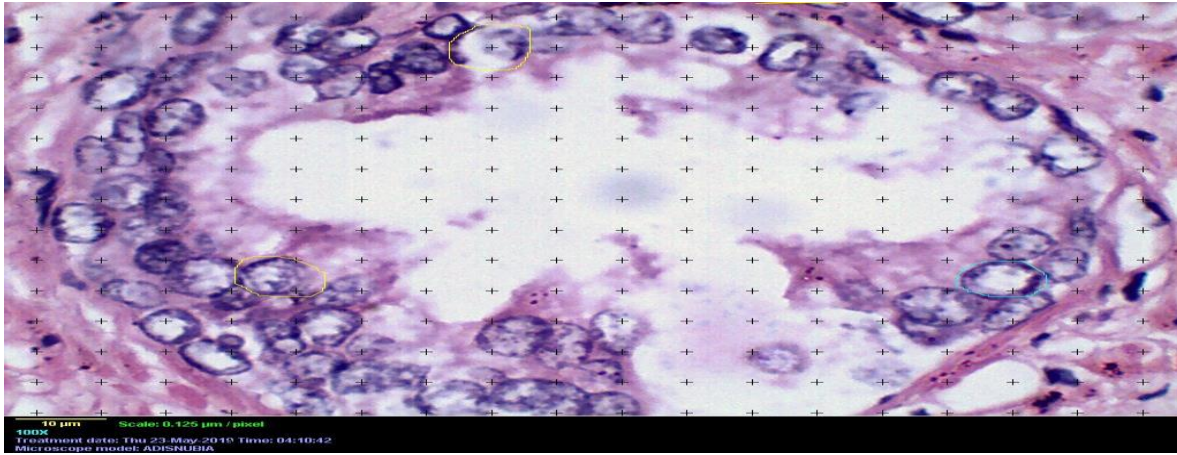
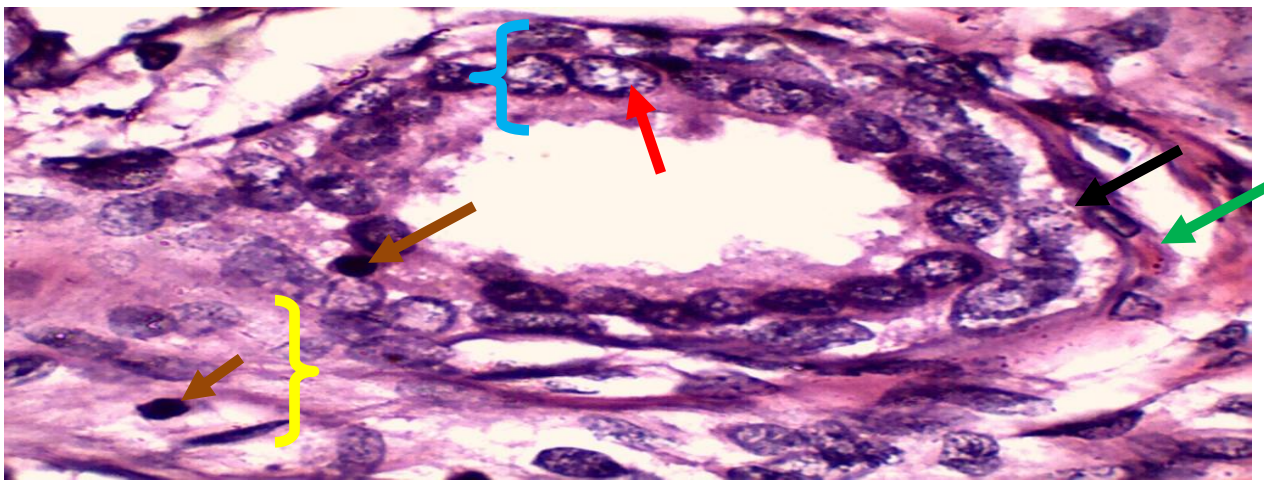


Figura 1 Imagen capturada para mostrar el sistema de aleatoriedad empleado. Imagen a 2125X de Hiperplasia Prostática Benigna Tinción H y E.

Figura 2. Imagen capturada para mostrar el sistema de aleatoriedad empleado y la forma en que se procede a realizar las mediciones. Imagen a 2125X de Hiperplasia Prostática Benigna Tinción H y E



Anexo II



Figuras 3 Microfotografía óptica de corte histológico de Próstata Normal .Coloración Hematoxilina-Eosina. Aumento 2125X. Leyenda: Flecha azul doble capa de células epiteliales, la llave amarilla el estroma fibromuscular de la glándula, flecha roja núcleo de cromatina laxa, flecha marrón leucocitos no granulocitos (Linfocitos) Flecha negra músculo liso, flecha verde vasos sanguíneo con su endotelio.

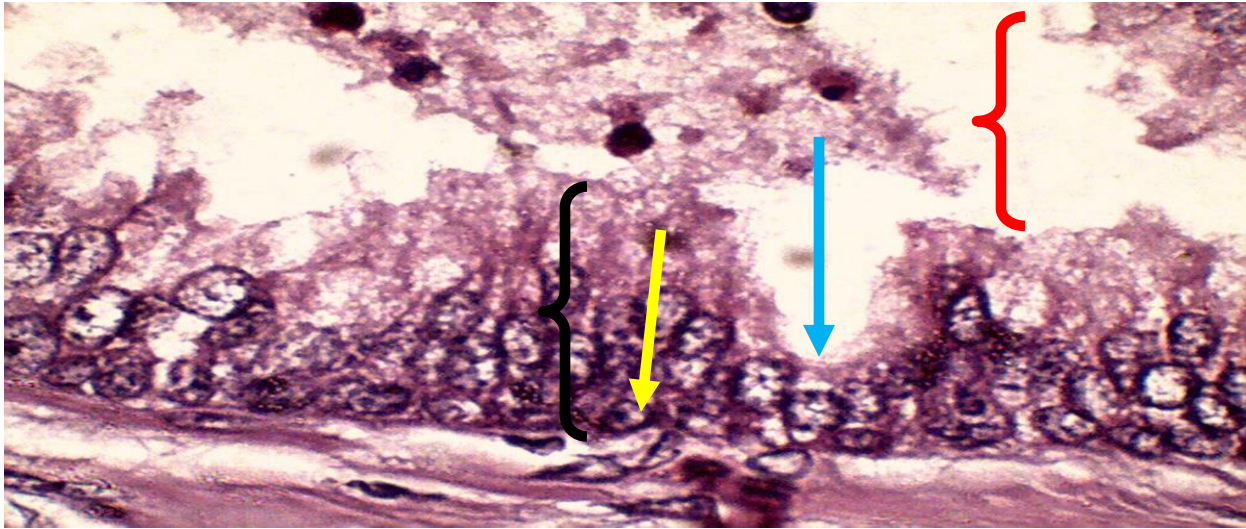
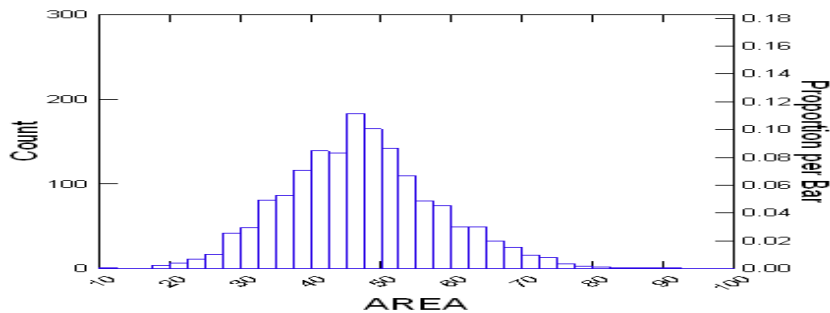


Figura 4. Microfotografía óptica de corte histológico de Hiperplasia Prostática Benigna Coloración Hematoxilina-Eosina. Aumento 2125 Leyenda: Llave rojo descamación de células, llave negra proliferación de células basales con múltiples capas, flecha azul irregularidad del epitelio flechas color amarillo núcleos agrandados con características diferentes (pleomorfismo nuclear)

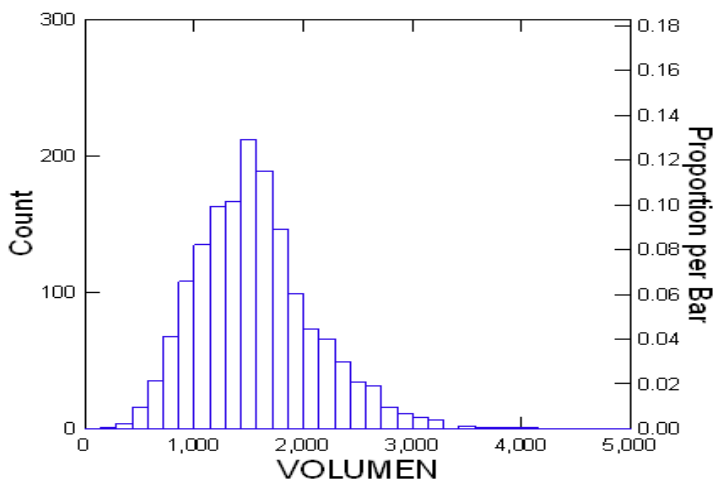
Anexo III. Cuadro: 1 Estadísticos descriptivos según indicadores morfométricos en los pacientes con Hiperplasia Prostática.

Descriptivos	Área	Perímetro	Volumen	Factor Forma
Mínimo	10.15	12.76	151.9	0.579
Máximo	90.75	35.73	4061	0.982
Media Aritmética	47.22	25,17	1.555	0.925
Límite Inferior del IC del 95%	46.70	25.03	1.529	0.923
Límite Superior del IC 95 %	47.75	25.31	1.580	0.928
Desviación Estándar	10.90	2.946	534,9	0.051
Coefficiente de Variación	0.231	0.117	0.344	0.055
Resumen Shapiro-WilkStatistic	0.994	0.997	0.976	0.700
Shapiro-Wilk p-value	0	0.001	0.000	0.000

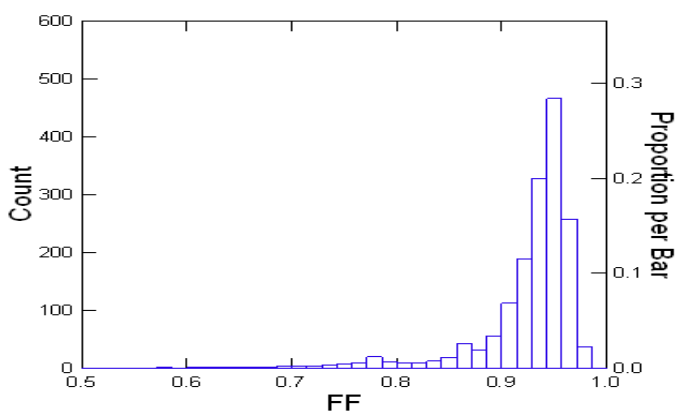
Anexo IV. Gráfico 1. Histograma de frecuencia, valor del área nuclear en células de las glándulas con Hiperplasia Prostática Benigna.



Anexo V. Gráfico 2. Histograma de frecuencia, valor del volumen nuclear en células de las glándulas con Hiperplasia Prostática Benigna.



Anexo VI. Gráfico 3. Comportamiento del factor de forma nuclear en la Hiperplasia Prostática Benigna



Anexo VII. Gráfico 4. Regresión entre el volumen nuclear y el factor forma.

Confidence Interval and Prediction Interval

